

环境毒理学研究进展

董芳¹, 李芳芳¹, 祁晓霞², 朱琳^{1,*}

1. 南开大学环境科学与工程学院, 污染过程与环境基准教育部重点实验室, 天津市城市生态环境修复与污染防治重点实验室, 天津 300071
2. 兰州大学资源环境学院, 兰州 730000

摘要: 综述了近年来环境毒理学的研究进展, 内容包括: 环境污染物对机体的影响及其环境行为、环境污染物及其转化物的毒性和评估方法、实验室模式生物、生物标志物以及环境毒理学在其他相关学科中的应用等。此外, 还对环境化学品管理和安全性评价、Hormesis(兴奋效应)现象、遗传毒性致癌物的危险度评价、室内环境毒理学分析与研究等热点问题进行了讨论。并且指出了环境毒理学面临的挑战。

关键词: 环境毒理学; 环境污染物; 纳米材料; 持久性有机物; 环境类激素

文章编号: 1673-5897(2011)6-009-09 **中国分类号:** X171.5 **文献标识码:** A

Advances in Environmental Toxicology Researches

Dong Fang¹, Li Fangfang¹, Qi Xiaoxia², Zhu Lin^{1,*}

1. Key Laboratory of Pollution Processes and Environmental Criteria, Ministry of Education/ Tianjin Key Laboratory of Environmental Remediation and Pollution Control, College of Environment Science and Engineering, Nankai University, Tianjin 300071, China
2. College of Earth and Environmental Science, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Received 24 December 2009 **accepted** 30 March 2010

Abstract: Advances in environmental toxicology are reviewed based on the published papers and authors' studies. Content includes the impacts of environmental pollutants on organism and their environmental behavior, environmental pollutants and their transformation products' toxicity and evaluation methods, laboratory model organisms, biomarkers, the application of environmental toxicology in other related disciplines. In addition, several hot issues such as environmental chemicals management and safety assessment, hormesis phenomenon, risk assessment of genetic toxicity carcinogens, the toxicology analysis of indoor environment are discussed. Challenges faced by environmental toxicology are pointed out.

Keywords: environmental toxicology; environmental pollutants; nanomaterials; POPs; EDCs

环境毒理学(environmental toxicology)是一门既年轻又古老的学科, 它扎根于古老的毒理学, 随着环境问题的突出逐渐发展起来。它主要研究环境污染物, 特别是外源性环境污染物对生物有机体, 尤其是人体的影响及其作用机制。作为新兴的边缘学科, 它和很多领域有交叉性。它运用毒理学的基本原理, 又借助环境科学、生命科学和预防医学的发展。同时它

也是为数不多的一门既是基础科学又可直接应用的学科。作为应用学科, 环境毒理学一方面直接参与医药、农药和日用化工产品的研究与开发, 在产品创新中起着不可替代的作用; 另一方面, 环境毒理学致力于识别、评价和控制化合物对人类及其生态环境的潜在危害, 在制订标准、法规和法律方面正在发挥着日益重要的作用, 在可持续发展中有着不可替代的重要

收稿日期: 2009-12-24 录用日期: 2010-03-30
基金项目: 国家重大科技专项(水专项 No. 2008ZX08526-003)
作者简介: 董芳(1986-), 女, 硕士研究生; *通讯作者(Corresponding author), Email: zhulin@nankai.edu.cn

角色和作用。随着人们对环境污染的关注和认识,环境毒理学得到了越来越多的关注。为此,本文根据国内外有关著作及相关文献(刘毓谷, 1997; 周启星等, 2004; 朱琳, 2007; Beyer, 1996; Ballantyne *et al.*, 1999; Cockerham *et al.*, 1994; Michael and Newman, 2001; Philp, 2001), 综述了环境毒理学的研究进展, 指出了其面临的挑战, 供同行参考。关于环境毒理学与生态毒理学的联系, 孟紫强(2006)已做了详细阐述, 文中不再赘述。

1 环境污染物的分类

环境污染物大致可划分为三大类: (1)化学类: 重金属、工业有机物、农用化学、医用和日用污染物等; (2)物理类: 微波辐射、放射性物质(CT、 γ 刀、X射线、电器的电磁辐射场等)和噪声等; (3)生物类: 病菌和病毒等。

2 环境毒理学研究的主要进展

2.1 环境污染物对机体的影响及其环境行为

进入20世纪90年代后, 环境毒理学研究工作在诸多环境研究工作中异军突起。各研究工作的主要特征是运用毒理学的基本理论和方法, 研究环境污染物在环境中的浓度、分布、变迁、侵入方式、接触时间以及其他作用条件对环境系统和人的影响。如水环境中的汞, 被生物吸收后可在体内发生甲基化作用, 无机汞转化为毒性较高的甲基汞(Francesconi *et al.*, 1992; Eagles-Smith *et al.*, 2009)。三价砷可在生物体内转化为毒性较低的单甲基砷酸和二甲基砷酸(陈保卫等, 2009)。当这些物质在生物体内累积超过阈值浓度时, 它们将扰乱或破坏生物的正常生理功能。铬以多种价态广泛存在于自然界中, 对人体的毒性与其价态有关。三价铬是人体必需的微量元素; 六价铬容易进入细胞内后被还原为三价, 同时产生五价铬中间体及多种氧自由基, 故具有很强的毒性(郑林等, 2003)。单一化学物质对不同生物毒性作用不同, 但长期存在环境中的药物的复合作用是潜在的、危险的(Cleuvers, 2003)。

近年来, 纳米材料(NMs)、持久性有机物(POPs)、内分泌干扰物(EDCs)等引起了较多的关注。纳米材料由于其独特的物理化学性质被广泛应用, 同时它对环境和人体健康带来潜在的影响和风险也备受关注(EPA, 2007; Colvin, 2003)。从2003年至今, 《Science》、《Nature》等重要期刊上已刊登多篇关于纳米材料毒性效应的文章(Warheit *et al.*, 2004; Service, 2003; 2005; Stone and Donaldson, 2006; Hyung

et al., 2007; Roberts *et al.*, 2007)。有研究表明, 银纳米颗粒物可对人体肺细胞造成线粒体毒性和DNA损伤(Asharani *et al.*, 2009)。目前对于纳米颗粒和材料的生物毒性认识还不够充分, 一些结论存有疑问(Baer *et al.*, 2010)。关于纳米颗粒和材料对环境和人类健康安全性评价方面的研究和相关信息还非常缺乏。持久性有机污染物有长期残留性、生物蓄积性、半挥发性和高毒性, 能在大气环境中长距离迁移并能沉降回地面, 对人类健康和环境有严重危害(Jones and De Voogt, 1999)。如二噁英的污染问题自20世纪60年代开始逐渐被发现和被证实, 为数众多的人工合成有机化学品在流入环境后, 对鱼类、鸟类、爬行类和哺乳类野生动物的内分泌功能产生干扰作用, 导致野生动物种群雌性化和生殖繁衍衰竭等现象。目前国际上十分重视的环境类激素(内分泌干扰物(EDCs))可分为3类: 外源性雌激素、外源性雄激素和拟甲状腺激素。其中类雌激素的作用更引起人们的关注, 它可降低精子数、减少精液量、引发生殖发育异常, 促发一些与激素有关的肿瘤如睾丸癌、乳腺癌等, 从而引发动物的雌性化, 如多氯联苯、多环芳烃和二噁英等。Hayes等相继报道了阿特拉津(atrazine, 一种世界范围内普遍使用的除草剂)在美国环保局(EPA)规定的饮用水最高含量的1/30的浓度(即 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)下, 并不影响非洲爪蟾和林蛙存活、生长发育速率和表型, 但能使其性腺雌性化。这一结果虽颇具争议, 但引起了极大的震动。《Nature》、《Science》以及《Environmental Science & Technology》等国际著名的学术期刊对此都发表了评论, 指出这项研究将会影响到美国环保局对阿特拉津的重新评估(Withgott, 2002; Dalton, 2002; Betts, 2002)。国际化学品安全论坛(IFCS)就内分泌干扰物质对环境和人类的危害也多次呼吁。2008年第20届经济合作与发展组织(OECD)召开良好实验室规范(GLP)试验技术指导原则国家协调员工作组会议, 专门对内分泌干扰物质试验技术指导原则进行了制定与修订。

2.2 环境污染物及其转化产物的毒性和评定方法

环境污染问题日趋复杂, 不仅污染物的数量和种类在不断增加, 而且交互作用形式日益多样化(周启星, 1995)。污染物在环境中的迁移、转化及降解过程经历着一系列复杂的物理、化学和生物变化。在这些变化中, 一部分污染物被去除, 但另一些只是在形态和性质上发生了变化, 生成了新的污染物, 它们往往

会带来更大的安全隐患(Larsen *et al.*, 1997)。为了解这些物质的毒性及作用机理, 常用动物试验进行评价(Chhabra *et al.*, 1990)。包括各种毒性试验, 以测定其急性、蓄积性、亚急性、亚慢性、慢性和“三致性”, 以及多种有毒物质共存时的联合毒性。从剂量-反应关系中得出机体作用的相对安全限值(最大无作用水平)。关于饮用水中氯化消毒副产物三卤甲烷和卤代乙酸的问题, 国内外已有大量报道(Pavelic, 2005)。Sifivedhin 和 Gray (2005)研究了处理后污水排入水环境后的消毒副产物生成势, 并与饮用水消毒副产物进行了比较。杨立群和高泽宣(1997)用 Ames 试验证明氯化消毒副产物可呈显著阳性反应, 这种体外诱变试验从基因突变的角度确证了氯化消毒副产物具有改变细胞内遗传信息的能力; 氯化消毒后污水微核试验呈阳性, 表明水样含有染色体断裂剂, 对染色体具有致畸变作用。Jolibois B 应用 SOS 显色实验(*Escherichia coli* PQ37)和 Ames 试验(TA98, TA100 和 TA102)进行了医院污水潜在生殖毒性的评价, 认为医院污水中存在有机突变物质, 对水环境和水源水造成健康风险(Jolibois and Guerbet, 2003; 2005)。

生物芯片的发展为环境污染物的毒性检测提供了极大的便利。如基因芯片可以将大量的 DNA 信息集成到 1 cm^2 左右的芯片上, 精确地完成污染物对人类基因表达影响的分析, 并对污染物进行分类与分级, 筛选毒物靶标和确定毒性机理。由鼠的 113 种 cDNA 作为微阵列单元组成的基因芯片可以检验鼠肝脏被暴露到肝毒素(包括 peroxisome proliferator 过氧化物酶体增殖、醋氨酚或其相应代谢物、多环芳烃、苯并(a)芘)时的基因响应(Cunningham *et al.*, 2000)。这种方法可用于有毒化合物的筛选及选定化合物代谢机理的研究。

2.3 实验室模式生物

由于人体作为研究对象的局限性, 常常采用非人类的实验室模式生物进行毒理学试验。如采用哺乳类实验动物(小鼠、大鼠、兔、豚鼠、狗及猴等)、实验植物(紫露草、蚕豆(根尖)、拟南芥)及实验微生物(鼠伤寒沙门氏菌株 TA98、TA100、大肠杆菌、枯草杆菌等)进行研究。相比单纯的化学分析手段, 生物毒理学试验能够更生动、真实地反映环境化学物质的毒理效应。如 Schultz 研究小组(Bearden and Schultz, 1997)建立的以四膜虫为生物模型的定量构效关系(QSARs)方法, 一定程度上克服了面对现代工业中成

千上万种化学物质的毒性评估工作束手无策的困难。Issa 等(Issa *et al.*, 2007)发现了食物中含有绿茶组的小鼠产生结肠癌的机率比对照组明显降低, 并且这种作用的发挥是通过阻断 WNT/ β -catenin 信号通路中 β -catenin 和它下游靶蛋白 cyclin D1 的表达而实现的, 提示人们可以经常喝绿茶预防结肠癌的发生。Carvan 等(2000; 2001)运用转基因斑马鱼的某些效应元件来显示其接触了特定毒物, 研制出了带有报告基因的效应元件的斑马鱼的细胞谱系。用不同的药物治疗被诱导发生乳腺癌的大鼠发现不同药物对乳腺癌细胞增殖和凋亡的短期作用可以预测它们对乳腺癌的预防和治疗效果(Christov *et al.*, 2007)。通过观察线虫体内的 DNA 修复过程发现人类肿瘤的发病可能与 DNA 修复功能的紊乱有关(O'neiln and Rose, 2006)。目前模式生物已被广泛应用于慢性毒性试验、环境风险评价、环境污染物生物累积效应的研究中, 以识别和检测环境毒物的作用机制并评价其潜在毒性的大小。

2.4 生物标志物

生物标志物是生物体受到严重损害之前, 在分子、细胞、个体或种群水平上因受环境污染物影响而产生异常变化的信号指标。生物标志物可为严重毒性伤害提供早期警报, 因此受到国内外学者普遍关注。生物标志物应比较敏感, 可以在生态系统现状研究中广泛运用, 还能够对一类污染物而非针对某一种污染物产生反应。目前研究热点有行为(繁殖、行动、捕食、回避等)、生理(生长、繁殖、发育、免疫学指标等)和生化(蛋白水平的变化、酶活性变化; DNA 分子变化等)等标志物。如特异的 DNA 和蛋白质加合物用于有效暴露的生物标记。Fouchecourt 等(1999)发现, 以 PAH 污染土壤染毒的小鼠 DNA 加合物含量和肝脏中 7-羟乙基试卤灵正脱乙基酶(7-ethoxyresorufin O-deethylase, EROD)活性均明显增高, 而用单种多环芳烃族化合物处理小鼠后, 仅 DNA 加合物含量增加。这说明 DNA 加合物和 EROD 均是检测污染土壤遗传毒性效应的生物标记物, 前者更能准确揭示单种多环芳烃化合物潜在的毒性效应。又如 Ensenbach 等(1995)发现斑马鱼在胚胎和仔鱼阶段, 生长、发育和存活率对有机污染十分敏感, 很低浓度的 3,4-二氯苯胺($40\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)和高丙体六六六($2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)的混合暴露即可明显减缓仔鱼的生长发育, $80\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的林丹可降低仔鱼存活率。与细胞色素 P450 相关的混合功能氧化酶(MFO)系统已广泛用于

污染物的检测(万斌, 2000)。意大利 Vigana 等(1998)提出同时用几种标志物进行检测, 以减少结果的模糊性和误导性。自然环境系统十分复杂, 生物体常暴露于混合污染中, 故实验室条件下联合毒性及长效效应研究应受关注。同时仍需注意标志物研究的生态相关性应尽可能反应实际环境暴露情况。

2.5 其他相关学科中的应用

多年来的实践证明, 环境毒理学已在环境化学物的毒性评价、人体健康效应、环境风险评价、职业病病因和发病机理研究、环境监测、分子生物学和环境卫生标准的制定等方面发挥了积极作用。传统化学和物理监测分析方法通过直接测定环境介质中污染物含量和强度, 快速得出环境是否受污染及受污染的水平。这类方法在掌握环境污染状况上有重要意义, 但在了解对人体健康可能造成的近期和远期影响时, 则不能直接给出污染引起的生物学效应, 而生物学效应恰是环境科学关切的重要问题之一。利用生物测试方法不但可以了解环境污染状况, 还可以对生物实际受影响的程度和毒性作用等性质进行评价(Maund *et al.*, 1997)。运用毒理学的生物测试方法监测和评价环境质量已在国内外广泛开展(薛峰和薛念涛, 2000; Wang *et al.*, 2009; Goodsell *et al.*, 2009)。国际化学安全品规划署(International Program on Chemical Safety, IPCS)和美国环保局等机构已开展了复杂环

境混合物生物测试的国际性协作研究, 试图对样品制备方法、致突变测试方法加以标准化、提供标准物质作为参照。

3 当前环境毒理研究的热点

3.1 环境化学品管理和安全性评价

OECD(2008)在 2030 年环境展望中阐述: 危险废物管理与运输、发展中国家废物管理和环境及产品中的化学品含量仍是全球性的“红灯”问题(未得到妥善管理、状况恶劣或在恶化中、须紧迫关注的环境问题)。环境中的化学品及其安全性是人类共同面临的亟需处理的问题。OECD 专门成立了负责化学品安全管理的环境、健康与安全项目组(Environment, Health and Safety Program)。该机构制定了一系列方法指南, 以指导成员国对化学品的人体和生态系统及它们的环境动态进行评价; 此外, 该机构还制定了与安全性评价相关的优良实验室规范(Good Laboratory Practice, GLP)、工业化学品和农药危险度评价方法以及化学品的毒性及健康影响的分类方法等。各国的化学品管理法规中对生态毒性评价的要求见表 1。我国国家环境保护总局 2004 年颁布的《新化学物质危害评估导则》中规定, 每项新化学物质的基础水平申报材料必须包括, 在我国境内用中国供试生物完成的水生生物急性毒性试验(首选鱼类)和生物降解试验的数据。申报的新化学物质一

表 1 各国的化学品管理法规中对生态毒性评价的要求

Table 1 Requirements for eco-toxicity assessment in chemical regulations of different countries		
国家	法律	新化学品的生态毒性要求
美国	《有毒物质控制法》	根据构效关系估计化学品的生态毒性, 必要时进行生态毒性试验
加拿大	《环境保护法》	对鱼类和蚤类的急性毒性试验结果
欧盟	《化学品登记、评估、审批法规》(简称 REACH)	对鱼类和蚤类的急性毒性试验结果以及对藻类生长的影响的试验结果
澳大利亚	《工业化学品申报审查办法》	对鱼类和蚤类的急性毒性试验结果以及对藻类生长的影响的试验结果
韩国	《有害化学物质管理法》	农药、水处理等要求提供鱼类毒性试验结果
日本	《化学物质审查管理法》	对鱼类和蚤类的急性毒性试验结果以及对藻类生长的影响的试验结果
中国	《新化学物质环境管理法》	用中国指定的提供受试生物进行生态毒性试验

注: 引自郭新彪(2007)。

次性或全年累积性的生产或进口数量超过 10⁴ kg 的话, 还要补充生物蓄积性验。要求“必须提供申报物质在其可能进入的环境介质(气、水、沉积物、土壤、生物体、物品)的检测方法, 必要时也应提供其降解或转化产物在相应介质中的检测方法。方法的描述应参考相关国家标准从采样、样品制备等全过程的描述”,

但是还没有将风险评价纳入申报必备环节(聂晶磊等, 2005)。将风险性评价从概念性的研究转化为可为管理决策部门使用的手段, 将是环境毒理学和生态毒理学的重要任务之一。

各国对化学品有害性和危害性的分类差异, 对人们的健康安全和各国间的化学品贸易有直接的影响,

为此,联合国2003年提出《全球化学品统一分类和标签制度(Globally Harmonized System of Classification: GHS)》,它可为尚无化学品管理制度的国家提供一个公认框架,加大对人类健康和环境的保护,规范和指导化学品的国际贸易。且自2007年1月起可免费从OECD网站(www.oecd.org/env/testguidelines; www.sourceoecd.org)下载化学物质试验技术指导性文件、综述文件以及验证报告等。如TG404急性皮肤刺激实验, TG425急性口服毒性一上下法, TG428皮肤吸收实验, TG429局部淋巴结实验, TG430、TG431体外皮肤腐蚀性实验, TG432体外3T3NRU光毒性实验, TG435皮肤腐蚀性体外膜屏障性实验, TG487体外微核实验等。这些试验技术指导原则适用于所有的化学物质,包括农药、医药和工业化学物质等。从1962年《寂静的春天》到如今人类日渐提高的环境意识,环境化学品的使用将愈加谨慎,化学品的管理和安全性评价也会愈加完善。

3.2 兴奋效应现象

近年来兴奋效应成为毒理学中关注的热点。它是指某些化学、物理因素在低剂量时对生物群体产生兴奋效应而在高剂量时产生抑制效应的现象(Davis and Farland, 1998; Foran, 1998)。而其相应提出的毒物兴奋模型也成为一种新的剂量-效应关系模型,并在环境、医学、公共卫生等领域产生了一定的影响。在许多环境化学物质中都观察到了兴奋效应现象。如甲基汞、TCDD、氯化镉、苯乙烯、咖啡、双酚A、甲苯、三甲基锡、三乙基铅、咖啡、糖精、镉和铅等(郭新彪, 2007)。低剂量兴奋效应的作用机制目前不太清楚,有学者认为低剂量作用因子可增加修复能力,与修复基因的表达有密切关系。有兴奋效应现象的化学物质的生物作用往往呈 β 型或U型的剂量反应曲线。 β 型曲线反映一类化学物质在低剂量时对某些有益的生物学反应终点如生长率、寿命和生殖等产生促进作用而在高剂量时则显示抑制作用,如低剂量的X射线可增加小鼠和豚鼠的寿命;低剂量的乙醇和乙醛能延长果蝇的寿命。U型曲线代表某些化学物质在低剂量时可降低某些有害反应如致突变、致癌和出生缺陷等的发生率,而高剂量时增加这些有害效应的发生。如低水平的镉、糖精、二噁英、X射线和 γ 射线源可降低一些种属动物的肿瘤发生率。研究发现GdCl₃能降低肝免疫损伤引起的小鼠肝组织差异表达基因的数目,但也有研究显示,高剂量稀土具有遗传毒性

可能具有“三致”作用(Ding *et al.*, 2003)。Hormesis有希望成为毒理学中危险评价的模型,并能够给人类和社会带来一定的效益。

3.3 遗传毒性致癌物的危险度评价

传统上研究外源化学毒性的基础毒性主要采用体内试验,但当前的发展趋势重视研究外源化学物质毒性更早发生的、在小剂量时的分子和基因方面改变的机制(Miracle and Ankley, 2005)。环境中遗传毒性致癌物,有的来源于环境污染,如二噁英和多氯联苯等;有的是天然存在的,如藻毒素和黄曲霉等;也有的是人类生活中产生的,如烹调过程中产生的杂环胺和烤肉过程产生的苯并芘等。暴露途径和时间都会对危险度评价产生很大的不确定性,不能准确地反映暴露个体的生理活动和暴露特征。数学模型模拟和剂量重建方法等也有一定的偏差。化学物质在不同剂量时显示不同的靶器官毒性,相同剂量也可能产生不同的毒效应。个体间差异也总是存在的。这些都会影响试验结果的对比性。而且在人实际暴露的低剂量范围,肿瘤也不是观察动物致癌试验的理想指标(郭新彪, 2007)。如何找出具有致癌危险的最低浓度或剂量,是环境毒理学迫切解决的问题。分子毒理学可能能够帮助寻找更易在早期就可观察的动物致癌指标,实现环境毒理学宏观和微观的突破。

3.4 室内环境毒理学分析与研究

随着生活水平的提高,人们越来越重视室内环境,尤其是居住环境的质量问题。室内环境污染来源主要有建筑装修污染,人类自身污染(油烟物质、香烟烟雾、日用化学品和杀虫剂等),家电设备污染(静电、噪声和电磁辐射等),视觉污染,生物过敏原(螨、蟑螂、病菌和病毒等)等。尤其是近10多年来,大量使用人造建材,释放的甲醛、苯及其苯系物、挥发性有机物(VOC)和放射性物质等有毒有害物质,严重影响人们的身心健康(Meininghaus, 2000; Yuko *et al.*, 2002)。甲醛是室内装修产生的主要空气污染物之一(刘君卓等, 2002),装修中的装饰材料、夹板、油漆和粘合剂等等都会分解出大量的甲醛,它对人的眼睛、鼻子、支气管等具有强烈的刺激作用。2004年6月IARC公布甲醛是人类确认致癌物(Group 1A),可导致人的鼻咽癌(International Agency for Research on Cancer, 2004)。研究表明甲醛暴露可能导致人类白血病等(Pinkerton *et al.*, 2004; Franks, 2005; Heck and Casanova, 20006)。哈尔滨市第一医院血液病研

究所也发现 10 年中收治的 1 000 多名白血病患者中, 46.7% 孩子的家庭在发病前半年内进行过装修(王述洋, 2002)。当室内甲苯的浓度达到 $188 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 以上时, 引起无力、眼花和神智不清, 进一步发展为昏迷、痉挛。当浓度达到 $35\,000 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 时, 将导致死亡(Otto *et al.*, 1992)。许多用于建筑装饰材料的天然大理石、岩石和泥砖都可能放射出氡气。据美国环保局(EPA)估计, 在美国每年大约有 7 000—30 000 人死于因氡气导致的肺癌(Casteel *et al.*, 1987)。目前我国对室内环境产生的毒害的监管还相对滞后, 加强对室内污染物分析检测方法研究, 室内空气质量与健康关系的深入研究, 室内空气质量标准体系的完善, 是未来发展的必然要求。

3.5 其他毒理学研究中的热点

20 世纪环境科学中留下的许多问题, 如新型化学品的安全性、生物降解问题、污染与健康问题仍将是环境毒理学研究的难题。毒理学研究的热点, 如细胞凋亡、癌基因/抑癌基因、基因表达与调节、细胞信号转导、热应激蛋白、细胞因子、转基因动物、基因敲除、环境内分泌干扰物对人类生殖发育的影响、免疫毒理学与行为毒理学和新型污染物等, 环境毒理学也将在这些方面展开具体研究。例如在日内瓦(2009)的《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》第四次缔约方大会(COP4)上, 新增了 9 种 POPs 列入《斯德哥尔摩公约》: 3 种杀虫剂副产物(α -六氯环己烷、 β -六氯环己烷、林丹)、3 种阻燃剂(六溴联苯醚和七溴联苯醚、四溴联苯醚和五溴联苯醚、六溴联苯)、十氯酮、五氯苯以及 PFOS 类物质(全氟辛磺酸、全氟辛磺酸盐和全氟辛基磺酰氟)。这 9 种新增的 POPs 正是目前在毒理学界和化学界很受关注的物质。

4 环境毒理学面临的挑战

4.1 如何建立快速的化学毒性筛选方法和通用的评价标准

目前, 世界上已有 1 000 万种化学品问世。常用的化学品有 7—8 万种。据最新版《中国现有化学物质名录》统计, 以商业目的在我国出现的现有化学物质有 4.3 万种(聂磊等, 2005)。现行毒理学安全性评价方法远不能满足化学物快速增长的需求。人类环境的高速工业化, 化学品对人类的危害达到了空前的程度, 人类已知的如 DDT、氟氯烃等危害只是整个情况的冰山一角。因此建立快速的化学毒性筛选方

法和通用的评价标准几乎是各发达国家共同努力的目标。基因表达是一个灵敏的节点, 基因芯片技术测定的基因表达可以用作新的生物指标或更准确地确定暴露毒性。特制的 cDNA 芯片可以确定人体及其他生物体内毒性反应的作用目标(Dedouck, 1999; Marton *et al.*, 1998; Yu *et al.*, 2000)。如包含生物体内热冲击蛋白、外源物代谢酶、NDA 修补酶等基因表达的芯片已可用于研究暴露于 beta-NF 的基因表达(Bartosiewicz *et al.*, 2000)。将来化学物质对人类和环境的影响评价可能主要依靠来源于芯片杂交的结果。

4.2 如何突破传统毒理学的限制

环境毒理学研究主要是用动物作为试验对象, 但最终目的是评价有毒有害因素对人体健康的影响。传统的模式生物并不能精确地证实环境污染物对人体的效应。如何寻找生理学特性和人类相似并且可以表现人类疾病的症状的模式生物; 如何外推动物种属之间的毒性问题; 如何确定环境因素和遗传因素在某些疾病中的作用; 如何消除实验条件的误差, 这些都是毒理学本身尚未解决的问题, 在很大程度上影响了环境毒理学功能的发挥。

4.3 如何与动物伦理学并行—3R 原则的推行

自从 1959 年 William Russell 和 Rex Burch 在他们合著的《人道主义实验方法原则》一书中, 第一次系统地提出 3R 理论, 动物实验所引发的伦理学问题就受到了人们广泛而持久的关注(白晶, 2007; Jickling and Paquet, 2005)。3R 原则即是寻求能够减少、优化和替代(Reduce, Refine & Replace)动物试验的毒理学方法。目前发达国家高度重视 3R 原则, 2000 年欧盟曾经宣布, 禁止成员国使用动物进行化妆品原料和化妆品的安全性试验, 后因技术方面原因和许多国家反对, 决定推迟到 2009 年实行。我国也正在制定有关规范。随着社会的进步以及伦理学的发展, 今后在毒理学动物试验中, 如何减少使用试验动物, 优化试验, 善待动物, 推动替代动物的研究及应用, 仍是环境毒理学面临的一大挑战。

通讯作者简介: 朱琳(1957—), 男, 南开大学教授, 博士研究生导师, 主要从事生态毒理学、环境生物学、海洋生态学等方面的研究。

References

- Asharani P V, Mun G L K, Hande M P, *et al.* 2009. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells [J]. *ACS Nano*, 3(2): 279—290

- Baer D R, Gaspar D J, Nachimuthu P, *et al.* 2010. Application of surface chemical analysis tools for characterization of nanoparticles [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 396(3): 983—1002
- Bai J. 2007. Ethical arguments for 3R principles for animal experimentation [J]. *Chinese Medical Ethics*, 20(5): 48—50 (in Chinese)
- Ballantyne B, Marrs T C, Turner P. 1999. *General and Applied Toxicology* [M]. New York: Groves Dictionaries
- Bartosiewicz M, Trounstein M, Barker D, *et al.* 2000. Development of a toxicological gene array and quantitative assessment of this technology [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 376(1): 66—73
- Bearden A P, Schultz T W. 1997. Structure-activity relationships for *Pimephales* and *Tetrahymena*: A mechanism of action approach [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 16(6): 1311—1317
- Betts K. 2002. More evidence that atrazine may affect frog sexuality [J]. *Environmental Science & Technology*, 36(23): 444A—445A
- Beyer W N, Heinz G H, Redmon A W. 1996. *Environmental Contaminations in Wildlife: Interpreting Tissue Concentrations* [M]. Boca Raton FL: Lewis Publishers, 117
- Carvan M Jrd, Dalton T P, Stuart G W, *et al.* 2000. Transgenic zebrafish as sentinels for aquatic pollution [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences* 919: 133—147
- Carvan M Jrd, Sonntag D M, Cmar C B, *et al.* 2001. Oxidative stress in zebrafish cells: Potential utility of transgenic zebrafish as a deployable sentinel for site hazard ranking [J]. *Science of the Total Environment*, 274(1—3): 183—196
- Casteel S W, Vernon R J, Bailey E M Jr. 1987. Formaldehyde: Toxicology and hazards [J]. *Veterinary and Human Toxicology*, 29(1): 31—33
- Chen B W, Hua N, Lu M L, *et al.* 2009. Metabolism, toxicity, and biomonitoring of arsenic species [J]. *Progress in Chemistry*, 21(2/3): 474—482 (in Chinese)
- Chhabra R S, Huff J E, Schwetz B S, *et al.* 1990. An overview of prechronic and chronic toxicity carcinogenicity experimental-study designs and criteria used by the national toxicology [J]. *Environmental Health Perspectives*, 86: 313—321
- Christov K, Grubbs C J, Shilkaitis A, *et al.* 2007. Short-term modulation of cell proliferation and apoptosis and preventive/therapeutic efficacy of various agents in an mammary cancer-model [J]. *Clinical Cancer Research*, 13(18): 5488—5496
- Cleuvers M. 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects [J]. *Toxicology Letters*, 142(3): 185—194
- Cockerham L G, Shane B S. 1994. *Basic Environmental Toxicology* [M]. Boca Patton FL: CRC Press
- Colvin V L. 2003. The potential environment impact of engineered nanomaterials [J]. *Nature Biotechnology*, 21(10): 1166—1170
- Cunningham M J, Zweiger G B, Panzer S R. 2000. Toxicity testing using a microarray of nucleic acid toxicological response markers [J]. *the International Application According to the Patent Cooperation Treaty*, 5: 76
- Dalton R. 2002. Frogs put in the gender blender by America's favourite herbicide [J]. *Nature*, 416(6882): 665—666
- Davis J M, Farland W H. 1998. Biological effects of low-level exposure: A perspective from US EPA scientists [J]. *Environmental Health Perspectives*, 106(suppl 1): 379—384
- Dedouck C, Goodfellow P N. 1999. DNA microarrays in drug discovery and development [J]. *Nature Genetics* 21(supplement): 48—50
- Ding H, Shi G G, Yu X, *et al.* 2003. Modulation of GaCl₃ and Angelica sinensis polysaccharides on differentially expressed genes in liver of hepatic immunological injury mice by cDNA microarray [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 9(5): 1072—1076
- Eagles-Smith C A, Ackerman J T, De La Cruz S E, *et al.* 2009. Mercury bioaccumulation and risk to three waterbird foraging guilds is influenced by foraging ecology and breeding stage [J]. *Environmental Pollution*, 157(7): 1993—2002
- Fouchecourt M O, Arnold M, Berny P. 1999. Assessment of the bioavailability of PAHs in rats exposed to a polluted soil by natural routes [J]. *Environmental Research*, 80(4): 330—339
- Foran J. 1998. Regulatory implication of hormesis [J]. *Human & Experimental Toxicology*, 17(8): 441—443
- Francesconi K A, Lenanton R C J. 1992. Mercury contamination in a semi-enclosed marine embayment: Organic and inorganic mercury content of biota and factors influencing mercury levels in fish [J]. *Marine Environmental Research*, 33(2): 189—212
- Franks S J. 2005. A mathematical model for the absorption and metabolism of formaldehyde vapour by humans [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 206(3): 309—320
- Goodsell P J, Underwood A J, Chapman M G. 2009. Evidence necessary for taxa to be reliable indicators of environmental conditions or impacts [J]. *Marine Pollution Bulletin*, 58(3): 323—331
- Guo X B. 2007. New trend of environmental toxicology [J]. *Journal of Health Toxicology*, 21(5): 351—353 (in Chinese)
- Heck H, Casanova M. 2004. The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: A critical review of the biological evidence on distant-site toxicity [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40(2): 92—106
- Hyung H, Fortner J D, Hughes J B, *et al.* 2007. Natural organic matter stabilizes carbon nanotubes in the aqueous phase [J]. *Environment Science & Technology*, 41(1): 179—184
- International Agency for Research on Cancer. 2004. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxy-2-propanol [C]. 88: 2—9
- Issa A Y, Volate S R, Muga S J, *et al.* 2007. Green tea selectively targets initial stages of intestinal carcinogenesis in the

- AOM-Apc-M in mouse model [J]. *Carcinogenesis*, 9 (28): 1978—1984
- Jickling B, Paquet P C. 2005. Wolf Storys: Reflection on science, ethics, and epistemology [J]. *Environmental Ethics*, 27(2): 122
- Jolibois B, Guerbet M. 2003. Detection of hospital wastewater genotoxicity with the SOS chromotest and Ames fluctuation test [J]. *Chemosphere*, 51(6): 539—543
- Jolibois B, Guerbet M. 2005. Evaluation of industrial, hospital and domestic wastewater genotoxicity with the Salmonella fluctuation test and the SOS chromotest [J]. *Mutation Research*, 565(2): 151—162
- Jones K C, De Voogt P. 1999. Persistent organic pollutants (POPs): State of the science [J]. *Environmental Pollution*, 100(1—3): 299—221
- Larsen J, Schultz T W, Rasmussen L, *et al.* 1997. Progress in an ecotoxicological standard protocol with protozoa: Results from a pilot ringtest with *Tetrahymena pyriformis* [J]. *Chemosphere*, 35(5): 1023—1041
- Liu J Z, Hao L Y, Wen T Y, *et al.* 2002. Indoor decoration and sick building syndrome department of occupational and environmental health [J]. *Journal of Environmental Health*, 19(1): 23—25 (in Chinese)
- Liu Y G. 1997. *Health Toxicology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House (in Chinese)
- Marton M J, Derisi J L, Bennett H A, *et al.* 1998. Drag target validation and identification of secondary target effects using DNA microarrays [J]. *Nature Medicine*, 4(11): 1293—1301
- Maud S J, Sherratt T N, Stickland T, *et al.* 1997. Ecological considerations in pesticide risk assessment for aquatic ecosystem [J]. *Pesticide Science*, 49: 180—190
- Meininghaus R. 2000. Diffusion and sorption of volatile organic compounds in building materials-impact on indoor air quality [J]. *Environmental Science & Technology*, 34(15): 3101—3108
- Meng Z Q. 2006. Discussion on some essential concepts of ecotoxicology and environmental toxicology [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 1(2): 97—103 (in Chinese)
- Michael C, Newman M C. 2001. *Population Ecotoxicology (Hierarchical Ecotoxicology Mini Series)* [M]. New York: Wiley John and Sons
- Miracle A L, Ankley G T. 2005. Ecotoxicogenomics: Linkages between exposure and effects in assessing risks of aquatic contaminants to fish [J]. *Reproductive Toxicology*, 19(3): 321—326
- Nie J L, Zhou H, Diao S L, *et al.* 2005. Environmental management of new chemicals and ecotoxicology [J]. *Journal of Health Toxicology*, 19(1): 12—14 (in Chinese)
- OECD. 2008. Environmental Outlook to 2030 [EB/OL]. <http://www.oecd.org/dataoecd/29/33/40200582.pdf>
- O'Neill, Rose A. 2006. DNA repair [J]. *Worm Book*, 13: 1—12
- Otto D, Hundell H, House D. 1992. Exposure of humans to a volatile organic mixture [J]. *Archives of Environmental Health*, 47(1): 23—30
- Pavelic P. 2005. Fate of disinfection by-products in groundwater during aquifer storage and recovery with reclaimed water [J]. *Journal of Contaminant Hydrology*, 77(4): 351—373
- Philp R B. 2001. *Ecosystems and Human Health: Toxicology and Environmental Hazards* [M]. Boca Raton FL: Lewis Publishers
- Pinkerton L E, Hein M J, Stayner L T. 2004. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: An update [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 61: 193—200
- Protection Agency. 2007-02-15. [OL]. <http://www.epa.gov/osa/nanotech.htm>
- Service R F. 2003. Nanomaterials show signs of toxicity [J]. *Science*, 300(5617): 243
- Service R F. 2005. Calls rise for more research on toxicology of nanomaterials [J]. *Science*, 310(5754): 1609
- Sifivedhin T, Gray K A. 2005. Comparison of the disinfection by-product formation potentials between a wastewater effluent and surface waters [J]. *Water Research*, 39(6): 1025—1036
- Stone V, Donaldson K. 2006. Signs of stress [J]. *Nature Nanotechnology*, 1(1): 23—24
- U. S. Environmental Protection Agency. 2007. Final Nanotechnology White Paper [OL]. Washington, DC: U. S. EPA
- Wan B. 2000. Research advances of biomarker in ecotoxicology [J]. *Foreign Medical Sciences (Section of Hygiene)*, 27(2): 110—114 (in Chinese)
- Wang F, Leung A O W, Wu S C, *et al.* 2009. Chemical and ecotoxicological analyses of sediments and elutriates of contaminated rivers due to e waste recycling activities using a diverse battery of bioassays [J]. *Environmental Pollution*, 157(7): 2082—2090
- Wang S. 2002. An introduction to safe indoor ecology [J]. *China Safety Science Journal*, 12(1): 1—4 (in Chinese)
- Warheit D B, Laurence B R, Reed K L, *et al.* 2004. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats [J]. *Toxicological Sciences*, 77(1): 117—125
- Withgott J. 2002. Ubiquitous herbicide emasculates frogs [J]. *Science*, 296: 447—448
- Xue F, Xue N T. 2000. Environmental toxicology and environmental monitoring [J]. *The Administration and Technique of Environmental Monitoring*, 12(3): 17—19 (in Chinese)
- Yu Z, Ford B N, Glickman B W. 2000. Identification of genes responsive to BPDE treatment in HeLa cells using cDNA expression assays [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 36(3): 201—205
- Yuko S, Hideko S, Akiko T. 2002. The influence of indoor air on personal exposure to volatile organic compounds and its risk estimation [J]. *Journal of Risk Research*, 5(2): 105—117
- Zheng L, Zhou K, Weng B D, *et al.* 2003. Chromium and human health [J]. *Guangdong Trace Elements Science*, 10(5): 11—15 (in Chinese)

Chinese)

中文参考文献

白晶. 2007. 动物实验“3R”原则的伦理论证[J]. 中国医学伦理学, 20(5): 48—50

陈保卫, 那仁满都拉, 吕美玲, 等. 2009. 砷的代谢机制、毒性和生物监测[J]. 化学进展, 21(2/3): 474—482

郭新彪. 2007. 环境毒理学研究的新动向[J]. 毒理学杂志, 21(5): 351—353

刘毓谷. 1997. 卫生毒理学基础[M]. 北京: 人民卫生出版社

刘君卓, 郝兰英, 温天佑, 等. 2002. 室内装修与不良建筑物综合征[J]. 环境与健康杂志, 19(1): 23—25

孟紫强. 2006. 关于生态毒理学与环境毒理学几个基本概念的见解[J]. 生态毒理学报, 1(2): 97—103

聂磊磊, 周红, 刁树林, 等. 2005. 新化学物质环境管理与生态毒理学[J]. 毒理学杂志, 19(1): 12—14

万斌. 2000. 生态毒理学中生物标志物研究进展[J]. 国外医学: 卫生学分册, 27(2): 110—114

王述洋. 2002. 室内安全生态学构建—室内安全生态学导论[J]. 中国安全科学学报, 12(1): 1—4

薛峰, 薛念涛. 2000. 环境毒理学与环境监测[J]. 环境监测管理技术, 12(3): 17—19

杨立群, 高泽宣. 1997. 用 Ames 和微核试验对医院污水致突变性的评价[J]. 环境科学, 18(3): 88—89

郑林, 周侃, 翁本德, 等. 2003. 铬与人体健康研究[J]. 广东微量元素科学, 10(5): 11—15

周启星. 1995. 复合污染生态学[M]. 北京: 中国环境科学出版社

周启星, 孔繁翔, 朱琳. 2004. 生态毒理学[M]. 北京: 科学出版社

朱琳(译). 2007. 环境毒理学[M]. 北京: 高等教育出版社 ◆